



Disponible en ligne
<https://www.atrss.dz/ajhs>



Mise au point

Sérothérapie Antiscorpionique : Efficacité Clinique, Aspects Pré cliniques, et Perspectives d'une Nanothérapie Future

Antiscorpionic Serotherapy: Clinical Efficacy, Preclinical Aspects, and Prospects for Future Nanotherapy

Djilani Salma^{1,2*}, Sadine Salah Eddine^{3,4}, Kerboua Kheir Eddine⁵

¹Direction de Production, Institut Pasteur Algérie, 16000, Algérie.

²Laboratoire de Recherche en Pharmacie Galénique et Industrielle, Université d'Alger, 16000, Algérie.

³Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et Sciences de la terre, Université de Ghardaïa, BP 455 Ghardaïa 47000, Algérie.

⁴Laboratoire de Recherche sur la Phœniciculture, Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, Université KASDI Merbah-Ouargla, 30000, Algérie.

⁵Laboratoire de Médecine Saharienne, Faculté de Médecine, Université Kasdi Merbah, Ouargla, 30000, Algérie.

RESUME

L'incidence mondiale du scorpionisme est estimée à plus de 1 million de cas d'envenimation par an, et près de 3000 décès associés. En Algérie, les statistiques de l'année 2019 font état de 46797 cas de piqûres, dont 39 décès. La problématique de la sérothérapie antiscorpionique est que les antivenins sont généralement des produits très anciens, et justifient très rarement d'une efficacité clinique prouvée par des essais contrôlés, elle a d'ailleurs été controversée pendant plusieurs années. Le sérum antiscorpionique algérien, un des rares produits dont l'efficacité clinique est établie, a fait l'objet d'observations cliniques à l'échelle nationale dès sa mise au point de 1936 à 1946 ; sur 3089 patients dont 655 cas graves, et 148 cas de gravité extrême, le taux de réussite était de 90,4% en absence de traitement symptomatique à l'époque.

Devant l'insuffisance notable des essais cliniques contrôlés sur ces produits, beaucoup de scientifiques se basent sur la capacité de neutralisation des antivenins sur les souris à l'effet de définir les doses appropriées nécessaires. Or, plusieurs facteurs limitent l'extrapolation directe de ce paramètre à une dose appropriée pour l'Homme. Une incubation préalable du venin et de l'antivenin avant leur administration à la souris écarte les conditions du test d'une envenimation accidentelle ; les fractions d'immunoglobuline f(ab')₂ ont une mauvaise diffusion du fait de leur poids moléculaire élevé (~100 KDa contre 3 à 7 KDa pour les toxines scorpioniques) et la dose létale médiane (DL₅₀) reste une donnée très variable.

Actuellement, les nouvelles approches de l'ingénierie des anticorps ont permis de développer des nouveaux fragments « Nanobodies » dénués de chaîne légère à partir des anticorps de camélidés. Ils sont peu immunogènes, et possèdent une meilleure affinité ainsi qu'un poids moléculaire beaucoup plus faible (11 à 15 KDa) leur conférant ainsi une très bonne diffusion tissulaire. Une perspective intéressante semble alors s'offrir à la sérothérapie antiscorpionique.

MOTS CLES : Sérothérapie, antivenin, envenimation, scorpionisme, nanobody.

ABSTRACT



Global incidence of scorpionism is estimated at more than 1 million cases of envenomation per year, with nearly 3.000 associated deaths. In Algeria, statistics of 2019 show 46797 cases of stings, including 39 deaths. The problem with antiscorpionic serotherapy is that antivenoms are generally very old products, so they rarely justify a clinical efficacy proven by controlled trials. Moreover, it has been controversial for several years. Algerian Antiscorpionic Serum, one of the few products with established clinical efficacy, has previously gone through clinical observations from all regions of the country, since its development from 1936 to 1946; Among 3089 patients, including 655 serious cases, and 148 cases of extreme severity, the success rate was 90.4% (No symptomatic treatment at that time).

Facing the notable insufficiency of controlled clinical trials, many scientists rely on the neutralizing capacity of antivenom in mice to define the appropriate doses needed. However, several parameters limit the direct extrapolation of this parameter to an appropriate dose for humans. A prior incubation of the venom and antivenom before administration to mice rules out the test conditions of accidental envenomation; $f(ab)_2$ immunoglobulin fractions have a poor diffusion due to their high molecular weight (~ 100 KDa versus 3 to 7 KDa for scorpionic toxins) and the lethal median dose (LD_{50}) remains a highly variable indicator.

Currently, new approaches to antibody engineering have allowed development of new "Nanobodies" fragments without light chains, from camelid antibodies. They are not very immunogenic, and have a better affinity and a much lower molecular weight (11 to 15 KDa) giving them a very good tissue diffusion. An interesting perspective seems to be offered to antiscorpionic serotherapy.

KEYWORDS: Serotherapy, antivenom, envenomation, scorpionism, nanobody.

* Auteur Corredpondant. Tel.:+213541509435 ; fax:/
AdresseE-mail :selmadjilani@gmail.com

Date de soumission : 07/07/2020
Date de révision : 15/08/2020
Date d'acceptation : 01/09/2020

1. Introduction

Chaque année, l'incidence mondiale du scorpionisme est estimée à plus de 1 million de cas d'envenimation et près de 3000 décès associés [1]. L'envenimation scorpionique représente un véritable problème de santé publique dans les pays tropicaux et subtropicaux, en particulier en Afrique du Nord, au Moyen-Orient, en Amérique latine et en Inde [2]. En Algérie, la lutte contre l'envenimation scorpionique fait intervenir plusieurs acteurs à travers un programme intersectoriel mis en œuvre au double plan de la prévention et de la prise en charge thérapeutique. Un des points forts de la stratégie du Ministère de la Santé, de la population et de la Réforme Hospitalière (MSPRH) est la surveillance épidémiologique rigoureuse. Les statistiques de l'année 2019 font état de 46797 cas de piqûres répartis sur 46 wilayas, dont 39 décès survenus dans 16 wilayas (source ; F. Aliane 2020, MSPRH). La stratégie repose également sur la standardisation de la prise en charge sur la base d'un consensus thérapeutique axé essentiellement sur le traitement symptomatique et la sérothérapie antiscorpionique.

L'utilisation des sérums antivenins dans le traitement des envenimations par piqûres de scorpion a longuement été controversée [3], mais l'expérience de nombreux pays (Algérie, Tunisie, Zimbabwe, Afrique du Sud, Moyen-Orient, Amérique du Sud, Mexique, et Inde) confirme l'efficacité de ces sérums antiscorpioniques [3-5]. L'avènement de cette thérapie dans la prise en charge des envenimés a entraîné une baisse spectaculaire de la mortalité pédiatrique dans ces régions [5].

2. Efficacité clinique

La prise en charge de l'envenimation scorpionique est rarement basée sur des essais cliniques contrôlés [5]. Une méta-analyse des essais réalisés jusque-là sur les modalités de prise en charge (symptomatique et sérothérapie) fait ressortir seulement deux études qui satisfont aux critères généraux des essais cliniques contrôlés. Ces essais confirment l'efficacité du produit Anascorp® ainsi que l'association de la prazosine à la sérothérapie antiscorpionique dans le cadre de la prise en charge de l'envenimation. Notons que cette molécule s'avère donner d'excellents résultats dans plusieurs autres études [6].

Cette problématique des antivenins est liée d'une part à l'ancienneté de ces produits (nés avant la mise en place des exigences réglementaires du développement clinique, et ne disposant pas d'AMM pour la plupart) et d'autre part, la comparaison d'un protocole à base d'un sérum antiscorpionique avec l'évolution naturelle de l'envenimation en l'absence de ce seul traitement spécifique est généralement inadmissible pour des raisons éthiques ou juridiques [7]. Seuls quelques produits justifient donc d'arguments cliniques, mais les protocoles d'utilisations restent différents, pourtant, les toxines produisent des effets similaires et les manifestations cliniques qui en découlent restent identiques malgré la spécificité des espèces en cause.

Le produit Anascorp[®], commercialisé depuis 1965, a été le premier sérum antiscorpionique approuvé par United States Food and Drug Administration (US-FDA) en 2011 [8]. Il s'agit de fragments F(ab')₂ d'origine équine spécifiques aux scorpions Centruroides. L'efficacité de ce produit a été évaluée dans le cadre d'une étude prospective randomisée en double aveugle et contrôlée par placebo, de quatre études ouvertes, et d'une étude rétrospective au niveau des États-Unis et au Mexique, où l'envenimation scorpionique est courante [9].

Au total, 1.534 patients âgés de moins d'un mois à 90 ans ont été traités. Le protocole de prise en charge préconisait une dose initiale de 3 flacons soit 450 DL₅₀ en perfusion intraveineuse à renouveler par flacon dose de 150 DL₅₀ dans les 30 à 60 min, en fonction de l'évolution de l'état du patient, autant de fois que nécessaire jusqu'à la disparition des symptômes. (DL₅₀: dose létale médiane ou quantité de venin causant la mort de 50 % d'une population de souris envenimée). Le taux de réussite (disparition des symptômes) dans l'essai randomisé était de 100% pour le groupe traité et de 14,3 % pour le groupe placebo. Dans l'ensemble, 95 à 100 % des patients ont été soulagés des signes associés à l'envenimation en moins de quatre heures après le début du protocole de traitement. Dans la base de données de contrôle historique, seulement 3,1% des patients avaient connu un soulagement des symptômes dans les 4 heures [8].

Cependant, une étude récente sur ce même produit comparant des cas d'envenimations de gravités différentes selon les groupes, a confirmé l'efficacité de ce protocole pour les stades les plus graves et a mis en exergue l'intérêt d'évaluer, à travers un essai contrôlé, un monitoring de la dose selon la gravité des signes cliniques des envenimés (évitant ainsi des

doses initiales aussi élevées pour les cas qui ne le nécessitent pas) [10].

Le produit Scorpifav[®], est un antivenin qui fut fabriqué en France et utilisé jusqu'en 2017 pour les militaires français dans les régions à risque, comme le Mali [1]. Il ne disposait pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM) et était prescrit sous autorisations temporaires d'utilisation (ATU) nominatives délivrées sur demande par l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments en France (ANSM), permettant une surveillance accrue de son utilisation. Il est composé de fragments F(ab')₂ d'origine équine spécifiques aux scorpions *Androctonus australis hector*, *Leiurus quinquestriatus*, et *Buthus occitanus mardochei*. La posologie préconisée pour ce produit était de 10 ml (neutralisant au moins 50 DL₅₀ par ml pour chaque valence d'espèce) en perfusion intraveineuse soit une dose initiale de 500 DL₅₀, à renouveler selon l'évolution de l'état du malade toutes les 4 heures [11].

L'Ipascorp[®] (sérum antiscorpionique algérien) a été mis au point par Dr Etienne Sergent en 1936 au niveau de l'Institut Pasteur d'Algérie, ce produit est toujours utilisé dans la prise en charge de l'envenimation scorpionique en Algérie. Il se présente aujourd'hui sous forme de fragments F(ab')₂ spécifiques aux toxines du scorpion *Androctonus australis hector*.

L'efficacité clinique de ce produit a été évaluée par Dr Sergent à travers les observations cliniques qui lui parvenaient de tout le territoire algérien, des observations qu'il rapportait à son tour en continuité dans la revue 'Archives de l'Institut Pasteur d'Algérie'. En effet, durant la période 1936 à 1946, 3.089 patients ont été traités par ce sérum, dont 655 cas graves mettant la vie en danger (148 cas de gravité extrême parmi les 655 patients). 592 ont été guéris, soit 90,4% de réussite chez les patients gravement atteints. Le protocole se basait essentiellement sur un monitoring selon la gravité des cas. La quantité administrée pouvait atteindre 120 ml quelques fois. Plusieurs voies d'administrations ont été utilisées (sous-cutanée et intraveineuse) [12]. Sergent a pu aussi constater, déjà en 1943 à travers ses observations cliniques, que cette thérapie commençait à perdre son effet si elle est entreprise au-delà de la quatrième heure suivant la piqure [13].

Enfin, l'expérience de l'Arabie Saoudite reste édifiante ; un essai clinique conduit sur l'antivenin commercialisé dans le pays avec un nouveau protocole thérapeutique préconisant une dose de 5 à

20 ml de sérum, en fonction de l'état des patients, au lieu de l'ancienne dose qui était de 0,5 à 1 ml, a permis de réduire le nombre de décès à 1 seul sur les 2424 patients envenimés scorpioniques présentant des signes systémiques, qui avaient participé à l'étude [14]. Alors que ce taux était de 4 à 6,5 % avec l'ancien protocole thérapeutique selon une étude financée par le Ministère de la Santé Saoudien [14].

3. Aspects précliniques

L'efficacité de la sérothérapie antivenimeuse dépend fortement de la dose utilisée, de la voie d'administration et du temps de latence entre la pique et l'administration de l'antivenin [4]. Ainsi, devant les insuffisances de la recherche clinique sur la sérothérapie antiscorpionique, beaucoup de scientifiques se basent sur la capacité de neutralisation des antivenins sur les souris à l'effet de définir les doses appropriées nécessaires à la standardisation des protocoles de prise en charge. Or, cette capacité de neutralisation renseignée sur l'évaluation préclinique de l'activité dans le cadre du contrôle de la qualité de ces produits [15,16]. Plusieurs facteurs limitent son extrapolation directe à une dose appropriée pour la prise en charge des envenimés :

1- D'abord l'essai en lui-même est un essai *in-vivo*, mais l'étape de neutralisation a lieu *in vitro*, puisqu'à des doses variables, venins et antivenins sont mélangés et incubés pendant plusieurs minutes (jusqu'à 30 min) avant que le mélange ne soit injecté à la souris à l'effet d'évaluer la toxicité de ce qui n'a pas été neutralisé et par conséquent pouvoir quantifier cette capacité totale de neutralisation. Une démarche tout à fait pertinente pour évaluer l'activité du produit [16].

Cette phase d'incubation préalable qui place la neutralisation dans les conditions optimales avant l'administration est loin de pouvoir être observée dans le cas d'une envenimation réelle. Krifi et al. avaient démontré en 1995 que la simple suppression de cette étape d'incubation réduisait la capacité de neutralisation de 78 DL₅₀ à 38 DL₅₀ pour le sérum antiscorpionique spécifique des toxines du venin d'*Androctonus australis garzonii* (Aug) et de 41 DL₅₀ à 17 DL₅₀ du même sérum bivalent pour les toxines du venin de *Buthus occitanus tunetanus* (Bot). En d'autres termes plus appropriés, l'étude a démontré qu'en cas d'injections séparées et simultanées, la dose protectrice (PD₅₀) de l'antivenin (Dose qui protège 50% des souris envenimées) est deux fois plus élevée que celle nécessaire lorsque le venin et

l'antivenin sont préincubés et injectés, la totalité des souris a été protégée par 1,5 PD₅₀ [17].

Ce facteur prend toute son importance à partir du moment où les propriétés pharmacocinétiques des toxines de venin de scorpion et des fragments d'immunoglobulines utilisés actuellement sont totalement différentes. Les toxines du venin de scorpion, qui ont un faible poids moléculaire (~3 à 7 KDa) diffusent rapidement dans les tissus, alors que les fragments F(ab')₂ des antivenins ont une diffusion plus lente (poids moléculaire ~100 KDa) [4].

2- Le délai d'administration : L'étude précédente montre aussi que lorsqu'il y a un délai entre l'administration du venin et de l'antivenin, des doses plus élevées sont nécessaires pour la neutralisation; 2 et 3,5 PD₅₀ d'antivenin étaient respectivement nécessaires pour protéger les souris lorsque le sérum antiscorpionique était administré à 4 et à 8 min après le venin. Pour un délai plus long (12 min), seules 60% des souris envenimées ont pu être sauvées malgré l'utilisation d'une dose jusqu'à 5 fois la PD₅₀ de cet antivenin [17].

Une étude similaire, réalisée par Balozet en 1964 sur le sérum antiscorpionique algérien rapporte les mêmes conclusions ; la dose létale médiane (DL₅₀) du venin d'*Androctonus australis hector*, déterminée avec la méthode utilisée à l'époque (telsons macérés) chez la souris était de 57 µg. Elle passe à 109 µg avec une administration simultanée mais séparée de 0,5 ml de sérum (0 min), puis à 70 µg après l'administration de l'antivenin à 5 min, à 60 µg à 10 minutes, pour finir à 57 µg à 15min, soit une activité nulle de cet antivenin à 15 min [13]. Malheureusement ces deux études n'ont pas testé des doses d'antivenins encore plus élevées jusqu'à l'observation d'un plateau (limitées à 5 DP₅₀ pour la première et à une dose fixe pour la deuxième).

3- La notion de la DL₅₀ (dose létale médiane) est un indicateur qui peut varier, et même fortement parfois, selon les conditions expérimentales, la méthode d'extraction du venin, et la région géographique, l'âge et l'alimentation des scorpions [18]. Par exemple, il est rapporté dans la littérature, que la DL₅₀ du venin du scorpion *Leirus quinquestriatus* varie de 0,23 mg/kg à 6,5 mg/kg [4]. Ceci se traduit par une variabilité élevée dans la prise en charge.

5. Perspectives futures : des nanobodies antiscorpioniques

Les principaux inconvénients des antivenins conventionnels (fragments Fab ou F(ab')₂ ou encore

IgG totale) sont liés d'une part à une mauvaise cinétique de diffusion et de distribution de ces fragments ainsi que leur affinité relativement faible vers les toxines scorpioniques et d'autre part, à leur processus de production lourd, faisant intervenir l'animal (cheval, mouton...) en vue de l'obtention des anticorps même à une échelle industrielle [19].

Les nouvelles approches de l'ingénierie des anticorps ont permis de développer de nouveaux fragments recombinants, dénués de chaîne légère, constitués d'un seul domaine "single domain antibodies" [19]. Leur site de liaison de l'antigène est constitué uniquement du domaine variable de la chaîne lourde de l'anticorps (variable domain of heavy chain antibody, (VHH)) [20]. Naturellement présents chez les Camélidés, ces VHH appelés Nanobodies (Nb), ont une taille nanométrique (~2.5×3×4 nm) et présentent des caractéristiques physico-chimiques meilleures au plan de la stabilité, de la solubilité et une meilleure pénétration des tissus, par rapport aux fragments d'anticorps conventionnels. Leur poids moléculaire faible (11 à 15 KDa) leur confère une très bonne diffusion tissulaire. De plus, leur structure permet une production facile par voie recombinante sur des modèles procaryotes (E. Coli) [20,21]. Le premier médicament Nb a été approuvé par la FDA en février 2019 (le Caplacizumab indiqué dans le traitement du purpura thrombotique thrombocytopénique) [22]. Plusieurs Nb anti-toxines de scorpion ont été développés dans le domaine de l'envenimation scorpionique (encore au stade de la recherche), les essais préliminaires réalisés pour l'heure, semblent montrer une capacité de neutralisation bien supérieure à celle des fragments conventionnels [19], offrant ainsi de meilleures perspectives à la sérothérapie antiscorpionique future.

Conclusion

Bien que l'intérêt de la sérothérapie dans la prise en charge de l'envenimation scorpionique soit bien établi, l'efficacité au plan clinique reste soumise à plusieurs variables dont principalement les doses administrées.

Cette analyse met le point sur la nécessité de coordonner un essai clinique multicentrique à l'effet de standardiser un protocole de prise en charge tenant compte de la diversité des données disponibles. Dans tous les cas, le monitoring de ces doses en fonction de l'état du patient semble inévitable.

Conflits d'intérêts

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts

Références

1. Bomba A, Favaro P, Haus R, Aigle L, Jean F-X, Dauphin I, et al. Review of Scorpion Stings and Snakebites Treated by the French Military Health Service During Overseas Operations Between 2015 and 2017. *Wilderness & Environmental Medicine*. juin 2020;31(2):174- 80.
2. Bawaskar HS, Bawaskar PH. Efficacy and safety of scorpion antivenom plus prazosin compared with prazosin alone for venomous scorpion (*Mesobuthus tamulus*) sting: randomised open label clinical trial. *BMJ*. 5 janv 2011;342. c7136- c7136.
3. Theakston RDG, Warrell DA, Griffiths E. Report of a WHO workshop on the standardization and control of antivenoms. *Toxicon*. avr 2003;41(5):541- 57.
4. Abroug F, ElAtrous S, Nouria S, Haguiga H, Touzi N, Bouchoucha S. Serotherapy in scorpion envenomation: a randomised controlled trial. *The Lancet*. sept 1999;354(9182):906- 9.
5. Isbister GK, Graudins A, White J, Warrell D. Antivenom Treatment in Arachnidism: Antivenoms. *Journal of Toxicology: Clinical Toxicology*. janv 2003;41(3):291- 300.
6. Rodrigo C, Gnanathanan A. Management of scorpion envenoming: a systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *Syst Rev*. Déc 2017 ;6(1) :74.
7. Publication OFFSET de l'OMS n° 58, Caractérisation des venins et standardisation des sérums antivenimeux, progrès réalisés, Genève 1981, disponible sur le site <http://whqlibdoc.who.int/offset/WHO-OFFSET-58.pdf> (consulté le 15.06.2020).
8. "Résumé des caractéristiques produit" du produit anascorp®, disponible sur le site <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/approved-blood-products/anascorp> (consulté le 15.06.2020).
9. Shamooun Z, Peterfy RJ, Hammoud S, et al. Scorpion Toxicity. [Updated 2019 Jul 31]. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from:

- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430928/>
(consulté le 15.06.2020).
10. Coorg V, Levitan RD, Gerkin RD, Muenzer J, Ruha A-M. Clinical Presentation and Outcomes Associated with Different Treatment Modalities for Pediatric Bark Scorpion Envenomation. *J Med Toxicol.* mars 2017 ;13(1) :66- 70.
 11. “Résumé des caractéristiques produit” du produit scorpifav®, disponible sur le site https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/cablivi-epar-medicine-overview_en.pdf (consulté le 15.06.2020).
 12. Etienne Sergent, Séries d’annales périodiques trimestrielles « Archives de l’Institut Pasteur d’Algérie » de 1936 à 1946, disponibles au niveau de la Bibliothèque de l’Institut Pasteur d’Algérie.
 13. Wolfgang Bücherl, Eleanor E. Buckley, *Venomous Animals and their Venoms, Volume III*, Edition Elsevier, 2013 page 367-369, ISBN1483262898, 9781483262895.
 14. Ismail M. The treatment of the scorpion envenoming syndrome: The Saudi experience with serotherapy. *Toxicon.* sept 1994;32(9):1019- 26.
 15. Note for guidance on specifications: test procedures and acceptance criteria for biotechnological/biological products (CPMP/ICH/365/96). ICH Topic Q 6 B. September 1999
 16. WHO Expert Committee on Biological Standardization, Sixty-seventh report, Antivenom Guidelines for the production, control and regulation of snake, antivenom immunoglobulins: Replacement of Annex 2 of WHO Technical Report Series. Series, No. 1004, 2017
 17. Krifi MN, Ayeb ME, Dellagi K. New procedures and parameters for better evaluation of *Androctonus Australis garzonii* (Aag) and *Buthus occitanus tunetanus* (Bot) scorpion envenomations and specific serotherapy treatment. *Toxicon.* févr 1996;34(2):257- 66.
 18. Belghith M, Boussarsar M, Haguiga H, Besbes L, Elatrous S, Touzi N, et al. Efficacy of Serotherapy in Scorpion Sting: A Matched-Pair Study. *Journal of Toxicology: Clinical Toxicology.* janv 1999;37(1):51- 7.
 19. Hmila I, Abdallah R BA-B, Saerens D, Benlasfar Z, Conrath K, Ayeb ME, et al. VHH, bivalent domains and chimeric Heavy chain-only antibodies with high neutralizing efficacy for scorpion toxin AahI’. *Molecular Immunology.* août 2008;45(14):3847- 56.
 20. Wagner H, Wehrle S, Weiss E, Cavallari M, Weber W. A Two-Step Approach for the Design and Generation of Nanobodies. *IJMS.* 2 nov 2018;19(11):3444.
 21. Bagheri M, Babaei E, Shahbazzadeh D, Habibi-Anbouhi M, Alirahimi E, Kazemi-Lomedasht F, et al. Development of a recombinant camelid specific diabody against the heminecrolysin fraction of *Hemiscorpius lepturus* scorpion. *Toxin Reviews.* 2 janv 2017;36(1):7- 11.
 22. Morrison C. Nanobody approval gives domain antibodies a boost. *Nat Rev Drug Discov.* juill 2019;18(7):485- 7.